

Tratamiento de úlceras cutáneas no asociadas a la diabetes con Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante

Treatment of Skin Ulcers Nonassociated to Diabetes with Recombinant Human Epidermal Growth Factor

José Agustín Llanes Barrios^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0644-8829>

Yunia González Díaz² <https://orcid.org/0009-0009-6884-3251>

Anielka Obdulia Seara Cifuentes² <https://orcid.org/0009-0009-2262-6868>

Giraldo Alonso Suárez³ <https://orcid.org/0000-0002-6220-0185>

Jany Rodríguez Pestana⁴ <https://orcid.org/0000-0001-8685-2869>

Yamilia Huepp Fernández² <https://orcid.org/0009-0003-3106-8147>

¹Hospital General Docente “Leopoldito Martínez”. Mayabeque, Cuba.

²Policlínico “Rafael Santiago Echezarreta Mulkay”. Mayabeque, Cuba.

³Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Departamento de Informática. La Habana, Cuba.

⁴Hospital “Aleida Fernández Chardiet”. Mayabeque, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jall@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: Las úlceras cutáneas crónicas afectan el 1 % de la población adulta. El Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante ha demostrado resultar clínicamente seguro y su administración sugiere ser útil también en determinadas afecciones diferentes a la úlcera del pie diabético.

Objetivo: Describir una serie de variables relacionadas con la administración del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante en pacientes portadores de úlceras cutáneas no asociadas a la diabetes.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, a partir del análisis de documentos de la consulta del policlínico “Rafael Santiago Echezarreta Mulkay”, provincia Mayabeque.

Resultados: Se incluyó un total de 42 pacientes portadores de úlceras cutáneas de variada etiología: arteriales (n = 4), venosas (n = 15), traumáticas (n = 11), asociadas a procesos inflamatorios infecciosos de vasos linfáticos (n = 10) y neurotróficas (n = 2). A todos se les aplicó intralesional el Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante. En la totalidad, antes de concluir las tres semanas de tratamiento, se había alcanzado tejido de granulación útil. No se identificaron eventos adversos relacionados con la aplicación del producto.

Conclusiones: Todas las lesiones fueron reportadas como cerradas. El modo de administración intralesional de este producto colabora con las diferentes estrategias que se recomiendan para vencer los efectos negativos que, sobre la cicatrización de heridas, tiene la presencia del biofilm.

Palabras clave: heridas complejas; heridas de difícil cicatrización; Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante; úlceras cutáneas.

ABSTRACT

Introduction: Chronic skin ulcers affect 1 % of the adult population. Recombinant human epidermal growth factor has been shown to be clinically safe and its administration suggests that it is useful also in certain conditions other than diabetic foot ulcer.

Objective: To describe a series of variables related to the administration of recombinant human epidermal growth factor in patients with nondiabetic skin ulcers.

Methods: A descriptive and retrospective study was carried out, based on the analysis of documents from the consultation room of Rafael Santiago Echezarreta Mulkay polyclinic, of Mayabeque province.

Results: A total of 42 patients with cutaneous ulcers of different etiology were included (arterial, n = 4; venous, n = 15; traumatic, n = 11), associated to infectious inflammatory processes of lymphatic vessels (n = 10) and neurotrophic (n = 2). Recombinant human epidermal growth factor was applied intralesionally to all of

them. In all, by the end of three weeks of treatment, useful granulation tissue had been achieved. No adverse events related to product application were identified.

Conclusions: All lesions were reported as closed. The intralesional mode of administration of this product collaborates with the different strategies recommended to overcome the negative effects on wound healing caused by the presence of biofilm.

Keywords: complex wounds; recalcitrant wounds; recombinant human epidermal growth factor; skin ulcers.

Recibido: 17/10/2024

Aceptado: 13/11/2024

Introducción

La úlcera cutánea ha sido descrita, por múltiples autores, como una pérdida de sustancia que afecta a toda la estructura cutánea –al menos la dermis–.⁽¹⁾ Clásicamente, el término “herida” se empleó para designar a las de causa exógena, generalmente traumáticas, y el de “úlceras” para las de causa endógena; pero lo cierto resulta que ambos se utilizan de forma indistinta.⁽¹⁾ En la actualidad las heridas cutáneas se definen como la destrucción o alteración estructural y funcional de la piel, causada por numerosos factores de estrés, como lesiones traumáticas, quemaduras y condiciones fisiológicas/médicas.⁽²⁾

Pueden clasificarse en agudas o crónicas. Las primeras son, para algunos autores, generalmente de causa traumática;⁽¹⁾ para otros, progresan a través de las etapas normales de la cicatrización de heridas y muestran signos definitivos de curación dentro de cuatro semanas.⁽³⁾

Una herida crónica (HC) es “la lesión de la piel con una escasa o nula tendencia a la cicatrización mientras se mantenga la causa que la produce, por lo que se ha asimilado el término de úlcera cutánea al de herida crónica”.⁽⁴⁾

Estas heridas afectan el 1 % de la población adulta, al 3,6 % de los mayores de 65 años y a más del 5 % de las personas mayores de 80 años.⁽⁵⁾ Algunos autores consideran como heridas crónicas aquellas que no cicatrizan adecuadamente

durante un tiempo que normalmente debería ser suficiente para la cicatrización.⁽⁶⁾ Unos sugieren un tiempo de: cuatro,⁽³⁾ seis semanas;⁽⁷⁾ otros, un límite entre cuatro semanas hasta más de tres meses.⁽⁶⁾ Para algunos son aquellas que no responden a cambios en el tratamiento.⁽⁷⁾ Sin embargo, no existe un consenso internacional sobre la denominación HC en cuanto al tiempo al que se refiere el término “crónica”.^(4,6)

Movilla y otros⁽⁴⁾ acentúan:

[...] Esta terminología, “heridas crónicas”, ha sido utilizada de manera exhaustiva en la literatura científica hasta hace pocos años, pero recientemente estamos asistiendo a un debate sobre si esta denominación es la más correcta, ya que el término “crónica” imprime una característica que viene a centrar la responsabilidad de la no curación sobre la propia herida en sí, como causa *per se*, cuando se sabe que el tiempo de cicatrización de una herida depende de diversos factores [...]. Por este motivo, las últimas tendencias abogan por cambiar la terminología y denominarlas “heridas de larga evolución” (HLE) o “heridas de difícil cicatrización” (HDC) [...].

Continuando el abordaje tan necesario de la terminología, las heridas crónicas se han descrito como “heridas complejas”, un término más representativo del proceso dinámico multifactorial de curación de tejidos.⁽⁸⁾ *Labib* y *Winters*⁽⁸⁾ acogen que una herida se clasifica como compleja cuando presenta una de las siguientes características:

1. Persistente durante más de tres meses.
2. Vascularidad comprometida o necrosis.
3. Presencia de infección.
4. Las comorbilidades asociadas perjudican el potencial de curación.

El término “úlceras” resulta puramente descriptivo y, en consecuencia, siempre debe acompañarse de su causa etiológica.⁽¹⁾ Se han identificado tres tipos principales de úlceras crónicas:^(6,9) úlceras por presión-HLE: lesiones cutáneas

relacionadas con la dependencia;⁽⁴⁾ vasculares (venosas y arteriales) y “diabéticas”-HLE: lesiones de la extremidad inferior.⁽⁴⁾

Uno de los factores más influyentes en la falta de cicatrización de estas heridas es la presencia del biofilm,^(3,7) que aparece en aproximadamente el 80 % de las heridas crónicas. Se define como una comunidad de microorganismos adheridos a una superficie que forma un agregado.⁽⁷⁾

El papel del biofilm en las heridas se caracteriza por retrasar su curación, debido a la estimulación de una respuesta inflamatoria crónica ineficaz.⁽¹⁰⁾ Este estado de inflamación continua se distingue por unos niveles elevados de proteasas y especies reactivas de oxígeno,⁽¹⁰⁾ lo que determina un aumento en la actividad proteolítica e inactivación de los factores de crecimiento necesarios para la cicatrización.^(1,5)

Numerosos estudios han intentado investigar el papel del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (rhEGF) (Heberprot-P®) en heridas agudas y crónicas.⁽¹¹⁾ Se sabe que facilita la cicatrización de heridas, al promover la reepitelización y la angiogénesis, y puede estimular la activación y proliferación de miofibroblastos.⁽¹¹⁾

El uso tópico del rhEGF ha mostrado beneficios en el tratamiento de úlceras por presión, quemaduras de segundo grado y crónicas, y heridas traumáticas que no cicatrizan, en un pequeño número.⁽¹¹⁾ Sin embargo, “el ungüento” tópico de rhEGF es difícil de aplicar en heridas abiertas, debido al exudado de la herida y puede ser degradado por proteasas en el biofilm.⁽¹¹⁾

El Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (Heberprot-P®) ha demostrado ser clínicamente seguro. En la literatura nacional revisada se han identificado algunos trabajos que muestran su aplicación en:

- úlceras por presión⁽¹²⁾
- úlceras venosas⁽¹³⁾
- trauma vascular distal⁽¹⁴⁾

En la Consulta Especializada Provincial en la Atención Integral a Pacientes con Úlcera de Pie Diabético: municipio San José de las Lajas, Policlínico “Rafael Santiago Echezarreta Mulkey”, especializada en cura de úlceras cutáneas, han sido atendidos una serie de pacientes con esta patología, a los cuales se les aplicó el rhEGF. El objetivo del presente trabajo fue describir una serie de variables relacionadas con la administración del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano

Recombinante en pacientes portadores de úlceras cutáneas no asociadas a la diabetes.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, a partir del análisis de documentos de la consulta del Policlínico “Rafael Santiago Echezarreta Mulkay”, municipio San José de las Lajas; provincia Mayabeque, en el período desde el 8 de noviembre de 2023 hasta el 5 de abril de 2024.

Se incluyeron en este trabajo todos los enfermos que presentaron el diagnóstico de úlcera cutánea de etiología no relacionada con la diabetes –a consideración de los autores, con un enfoque de síntesis de la terminología, se decidió denominarlas “heridas complejas”–, que cumplieron con al menos uno de los siguientes requisitos:

- Persistente durante más de tres meses.
- Vascularidad comprometida o necrosis.
- Las comorbilidades asociadas perjudican el potencial de curación.

Además, que a estos se les aplicara el Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (Heberprot-P®) después de la cura convencional. Se administró a razón de 75 µg diluido en 5 ml de agua para inyección, con un máximo de aplicación de tres veces por semana, por vía intralesional. Se utilizó cada bulbo para un solo paciente. En la generalidad de los pacientes, se concluyó la aplicación cuando se alcanzó tejido de granulación útil en toda la extensión de la herida.

Previo aval del consejo científico de la institución para aplicación compasional del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante a pacientes con úlceras, cuyas características se describieron antes, de difícil cicatrización en el período señalado, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes incluidos para su aplicación. En todos los pacientes se implementó el tratamiento habitual, según la etiología de la herida.

En relación con los criterios de exclusión de pacientes –se relacionaron con la contraindicación de aplicación del producto, según el fabricante: instructivo

utilizado en el período de estudio y actualizado en agosto de 2021– no se incluyeron en esta serie pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes
- Eventos cardiovasculares agudos
- Historia personal o sospecha de enfermedades malignas

La información estuvo sustentada por los siguientes documentos:

- Las historias clínicas de pacientes/aplicación del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante.
- Registro de pacientes con úlceras cutáneas de etiología no relacionada con la diabetes, adjunto a la Base de Datos del Programa Atención Integral a Paciente con Úlcera de Pie Diabético y otras heridas complejas con uso del Heberprot-P®, 2023-2024.
- Evidencias fotográficas: dossier, úlcera cutánea de etiología no relacionada con la diabetes, Echezarreta/Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante.
- Evidencias fotográficas: dossier, VII Congreso Internacional “Manejo de Úlceras y Heridas complejas”, 1-5 de septiembre de 2024, Matanzas, Cuba.
- Actas del VII Congreso Internacional “Manejo de Úlceras y Heridas complejas”; 1-5 de septiembre de 2024, Matanzas, Cuba.⁽¹⁵⁾

Las variables estudiadas en los documentos analizados fueron: etiología de la úlcera cutánea; total de aplicaciones (bulbos) del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante, presencia de eventos adversos, tiempo de aplicación y desenlace final: herida cerrada (cierre total hasta 8 semanas)/persistente (más de 8 semanas sin cierre total); datos relacionados con el indicador de atención adecuada al paciente en la consulta (elemento del sistema de evaluación interna, preestablecido).

Se confeccionó una base de datos para el procesamiento estadístico. Se utilizaron procedimientos de la estadística descriptiva. Los resultados se expresaron en valores absolutos y relativos.

Resultados

Se incluyeron un total de 42 pacientes portadores de úlceras cutáneas de etiología no relacionada con la diabetes, a los cuales se les aplicó el producto (fig. 1).



Leyenda: A y C) varicosas; B) traumática/necrosis cutánea (primer contacto con el equipo de salud).

Fuente: Dossier, úlcera cutánea de etiología no relacionada con la diabetes, Echezarreta/Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante.

Fig. 1 - Pacientes con úlceras cutáneas de etiologías no relacionadas con la diabetes. Policlínico “Rafael Santiago Echezarreta Mulkay”, 2023-2024.

Dentro de las variables estudiadas, es prudente comentar, en relación con la etiología de la úlcera, que la venosa fue la más representada (15; 35,7 %). En el tratamiento de la úlcera neurotrófica se aplicaron como promedio siete bulbos del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante por paciente, lo que

representó la mayor aplicación según etiología de la herida y demandó el mayor tiempo de aplicación del producto por paciente (promedio de 17 días) (tabla).

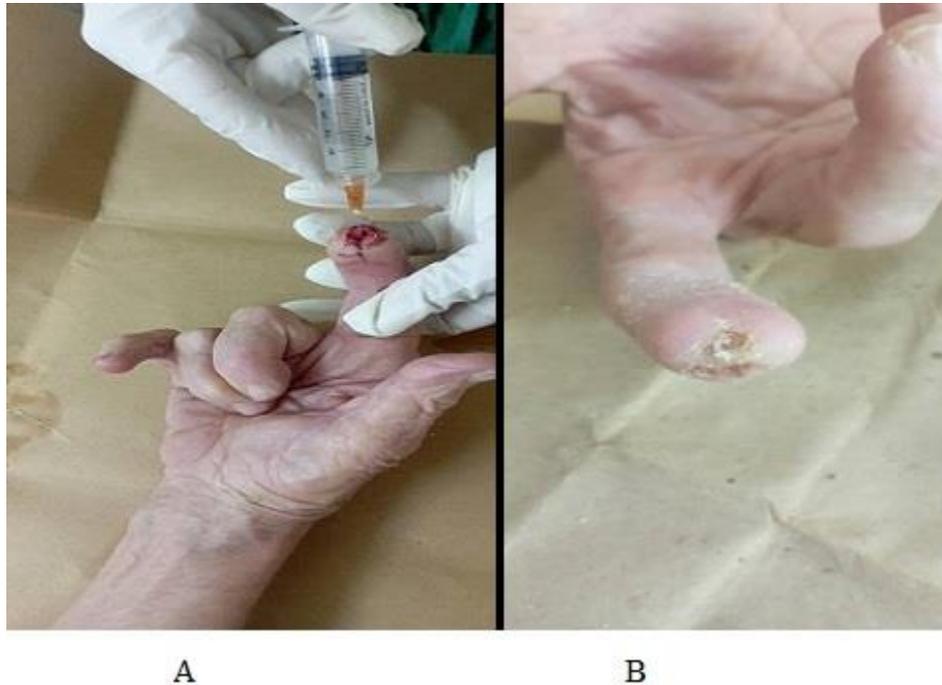
Tabla - Despliegue de variables estudiadas. Policlínico “Rafael Santiago Echezarreta Mulkey” (2023-2024)

Tipo de herida	Pacientes	Bbos* de Heberprot-P®	Días* de tratamiento
Úlcera arterial (AEO)	4	4,5	11,5
Úlcera venosa	15	4,4	12,3
Úlcera traumática	11	4,9	12,8
Úlcera Asociada**	10	4,1	11,7
Úlcera neurotrófica	2	7,5	17,5
Total	42	5,1	13,2

Leyenda: AEO, aterosclerosis obliterante; Bbos, bulbos; *(promedio); **procesos inflamatorios infecciosos de vasos linfáticos.

Fuente: Documentos analizados.

No se identificaron eventos adversos relacionados con la aplicación del producto. Todas las lesiones (n = 42; 100 %) fueron reportadas –en los documentos estudiados– como cerradas (fig. 2).



Leyenda: A) administrado por vía intralesional: segunda y última semana de aplicación; B) herida cerrada: cuarta semana de atención.

Fuente: Dossier, úlcera cutánea de etiología no relacionada con la diabetes, Echezarreta/Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante.

Fig. 2 - Aplicación de Heberprot-P® en una paciente portadora de úlcera traumática en la mano derecha.

Discusión

Los resultados de este trabajo fueron expuestos y valorados por profesionales de la salud de diferentes nacionalidades, que asistieron al VII Congreso Internacional “Manejo de Úlceras y Heridas complejas”, 1-5 de septiembre de 2024, Matanzas, Cuba.

A consideración de los autores, en este trabajo, se armonizaron en el enfoque de la terminología a emplear las diferentes tendencias: “úlceras cutáneas”/“heridas crónicas”/“heridas de difícil cicatrización”/“heridas complejas”; decisión que se puede identificar a medida que se avanza en el peritaje de este artículo.

Llanes y Hernández,⁽¹³⁾ en una presentación de caso: Heberprot-P® y escleroterapia con espuma unidos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, comentan, a modo de conclusión, que tuvo un resultado satisfactorio la combinación de Heberprot-P® y esclerosis con espuma en el tratamiento de la insuficiencia venosa

crónica complicada con úlcera venosa. No se presentaron complicaciones relacionadas con ambas técnicas y se administró un total de nueve aplicaciones: se logró una granulación exitosa y el cierre de la lesión. Este trabajo subraya la idea de no solo realizar el tratamiento (técnicas de curación) dirigido al cierre de la lesión, sino a tratar su causa: la hipertensión venosa.

En esta dirección, *Cacua* y otros,⁽¹⁶⁾ enfatizan en la importancia de combinar el rhEGF con la terapia compresiva en el cuidado de la úlcera activa resultante de insuficiencia venosa crónica. Dicha visión se pone de manifiesto en este trabajo, cuando en el apartado de métodos se enfatiza en la realización del tratamiento habitual, según la etiología de la herida, en los 42 pacientes portadores de HC incluidos en este estudio.

De acuerdo con *Movilla* y otros,⁽⁴⁾ para el cuidado de estas lesiones hay que centrarse en las causas y los mecanismos que las producen, así como en su evolución; y hacer una evaluación integral del paciente y de la lesión que presenta. Además, se debe realizar una reevaluación periódica del proceso, para así establecer un plan de cuidados adaptado a las necesidades del paciente.

Cacua⁽⁵⁾ reporta que en 2018 se aplicó el Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (nepidermina) perilesional e intralesional en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica (n = 28), con resultados alentadores obtenidos en un período también menor a las ocho semanas. El estudio en pacientes con úlceras venosas, publicado en 2021 y comentado en párrafos anteriores,⁽¹⁶⁾ mostró que se aplicaron en siete pacientes (29,2 % del grupo tratado con rhEGF) hasta 12 viales de rhEGF, para lograr el cierre en cuatro semanas. En el presente artículo en relación con las úlceras venosas se aplicaron como promedio 4,4 bulbos del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante para alcanzar el tejido de granulación útil en toda la extensión de la lesión en aproximadamente dos semanas.

Un grupo de trabajo de cirugía estética aplicó el rhEGF en un paciente con heridas traumáticas –quemaduras eléctricas por alto voltaje– y reportó resultados satisfactorios, como los identificados en este trabajo, tanto desde una visión funcional como estética.⁽⁵⁾

Ríos y otros⁽¹⁴⁾ concluyeron que el Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante resultó útil para la evolución de una herida como consecuencia de un trauma vascular, al evitar una amputación mayor, ya que aceleró el proceso de cicatrización y se conservó una extremidad funcional. Así se demostró que este producto puede constituir una terapia eficaz para las heridas de difícil cicatrización, independientemente de su etiología; idea que armoniza con los resultados de este trabajo.

El modo de administración de este producto (intralesional) colabora con las diferentes estrategias que se recomiendan para vencer los efectos negativos que, sobre la cicatrización de heridas, tiene la presencia del biofilm.^(5,13) Debe recordarse que el ungüento tópico de rhEGF puede ser degradado por proteasas en el biofilm.⁽¹¹⁾

Los autores admiten como una limitación de la presente investigación que, a través del diseño utilizado, no se logró caracterizar variables de interés, por ejemplo: tamaño de la herida, tiempo (en días) de cierre total en todas las heridas, entre otras.

Los autores recomiendan continuar realizando estudios con otros diseños de investigación sobre el tratamiento de “heridas complejas” no asociadas a la diabetes con Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante en el contexto cubano.

A modo de conclusiones, se aplicó el Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante en úlceras: arteriales, venosas, traumáticas, asociadas a procesos inflamatorios infecciosos de vasos linfáticos y neurotróficas. En todas las úlceras, antes de concluir las tres semanas de tratamiento, se había alcanzado tejido de granulación útil en toda la extensión de la herida. Todas las úlceras fueron reportadas como cerradas y no se identificaron eventos adversos relacionados con la administración del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante.

Referencias bibliográficas

1. Moreno GJC, Galán GM, Jiménez PR. Tratamiento de las úlceras crónicas. UCM, Actas Dermo-Sifiliográficas. 2005;96(3):133-46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(05\)73055-6](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(05)73055-6)
2. Tengfei L, Yifei L, Rixing Z, Wei Q, Gaoxing L. Nanomaterials and nanomaterials-based drug delivery to promote cutaneous wound healing. Advanced Drug Delivery Reviews. 2023;193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114670>
3. Swezey L. The difference between acute and chronic wounds; 2015 [acceso 14/09/2024]. Disponible en: <https://www.woundsource.com/blog/difference-between-acute-and-chronic-wounds>
4. Movilla Jimenez C, Garcia Meana J, Navarro Caballero A, Sánchez Sánchez M, Muñoz Martín R. Monografía: Heridas de difícil cicatrización. Álava: Heridas en

Red; 2023 [acceso 10/09/2024]. Disponible en:
<https://www.heridasenred.com/monografia-heridas-de-dificil-cicatrizacion>

5. Cagua SMT. Use of Human Recombinant Epidermal Growth Factor in Chronic Wounds: Experience in Colombia. IJISMS. 2020 [acceso 14/04/2024];4(4). Disponible en: <https://ijisms.org/storage/Volume4/Issue4/IJISMS-040404.pdf>

6. Graves N, Phillips CJ, Harding K. A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds. British Journal of Dermatology. 2022 [acceso 10/09/2024];187:141-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.20692>

7. Igarotze VGP. Tratamiento de biofilm en heridas crónicas [Trabajo de fin de grado]. Universidad de Salamanca, Facultad de Enfermería y Fisioterapia; 2023 [acceso 14/04/2024]. Disponible en: <https://gredos.usal.es>

8. Labib A, Winters R. Manejo de heridas complejas. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576385/>

9. Domingo T, López AD, Villegas-EF, Alba MC, Massa DB, Alepuz L, *et al.* Manejo del dolor irruptivo asociado a la cura de úlceras cutáneas. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2020;27(2). DOI: <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2020.3755/2019>

10. Álvarez VA. La importancia del biofilm en las heridas crónicas y su tratamiento” [Trabajo de fin de grado]. Universidad de Valladolid. Escuela universitaria de enfermería “Dr. Dacio Crespo”; 2019 [acceso 14/04/2024]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/53330>

11. Shin SH, Koh YG, Lee WG, Seok J, Park KY. The use of epidermal growth factor in dermatological practice. Int Wound J. 2023;20(6):2414-23. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/iwj.14075>

12. Hernández RMJ, Llanes BJA, Acosta LDS. Reporte de caso del hospital Docente Clínico-Quirúrgico “10 de Octubre”, Ciudad de La Habana. En: Colectivo de autores. Infiltración del Heberprot-P, un tratamiento eficaz para la úlcera del pie diabético. Editorial Elfos Scientiae; 2009. p. 64-7.

13. Llanes BJA, Hernández RMJ. Heberprot-P® y escleroterapia con espuma unidos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2013 [acceso 14/04/2024];14(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40128>

14. Ríos CY, Musenden OE, Peguero BY, Santana CR. Heberprot-P® en el tratamiento de trauma vascular distal. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2023 [acceso

14/04/2024];24(1).

Disponible

en:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1441499>

15. Llanes Barrios JA, González Díaz Y, Seara Cifuentes AO. Tratamiento de úlceras cutáneas no asociadas a la diabetes con Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante. Actas del VII Congreso Internacional “Manejo de Úlceras y Heridas complejas”; 2024 septiembre 1-5, Matanzas, Cuba.

16. Cacua Sanchez MT, Giraldo LF, Diaz JA. Efficacy of Human Recombinant Epidermal growth Factors vs Conventional therapy for the treatment of chronic venous ulcers: A retrospective case series. Wounds. 2021 [acceso 16/09/2024];33(2):41-9. Disponible en:

<https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/original-research/efficacy-human-recombinant-epidermal-growth-factors-vs-conventional>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: José Agustín Llanes Barrios.

Curación de datos: José Agustín Llanes Barrios, Yunia González Díaz y Anielka Obdulia Seara Cifuentes.

Análisis formal: José Agustín Llanes Barrios, Giraldo Alonso Suárez, Jany Rodríguez Pestana y Yamilia Huepp Fernández.

Investigación: José Agustín Llanes Barrios, Yunia González Díaz y Anielka Obdulia Seara Cifuentes.

Metodología: Giraldo Alonso Suárez, Jany Rodríguez Pestana y Yamilia Huepp Fernández.

Supervisión: José Agustín Llanes Barrios.

Visualización: José Agustín Llanes Barrios

Redacción-borrador original: José Agustín Llanes Barrios.

Redacción-revisión y edición: José Agustín Llanes Barrios, Yunia González Díaz, Anielka Obdulia Seara Cifuentes, Giraldo Alonso Suárez, Jany Rodríguez Pestana y Yamilia Huepp Fernández.